Ministerio de Cultura y Educación
Universidad Nacional de San Luis
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia
Departamento: Bioquímica
Area: Quimica Biologica

(Programa del año 2020)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
QUIMICA BIOLOGICA PATOLOGICA	LIC. EN BIOQUÍMICA	11/10 -CD	2020	2° cuatrimestre

II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
VARAS, SILVIA MABEL	Prof. Responsable	P.Adj Exc	40 Hs
FERNANDEZ, MARIA ROSA	Responsable de Práctico	JTP Exc	40 Hs
FERRAMOLA, MARIANA LUCILA	Responsable de Práctico	JTP Exc	40 Hs
LACOSTE, MARIA GABRIELA	Responsable de Práctico	JTP Semi	20 Hs

III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	**Teóricas**	**Prácticas de Aula**	**Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.**	**Total**
Hs	5 Hs	1 Hs	3 Hs	9 Hs

Tipificación	Periodo
B - Teoria con prácticas de aula y laboratorio	2º Cuatrimestre

Duración			
Desde	**Hasta**	**Cantidad de Semanas**	**Cantidad de Horas**
22/09/2020	18/12/2020	13	120

IV - Fundamentación

En la actualidad la Química Biológica Patológica es una herramienta indispensable para el diagnóstico bioquímico y molecular de las enfermedades metabólicas, constituyendo un aporte fundamental a la Medicina. De esta manera, este curso le proporciona al estudiante de bioquímica las herramientas metodológicas actualizadas para hacer el diagnóstico más eficiente. A esta altura de la carrera el alumno ya tiene las bases teóricas y prácticas suficientes para encarar el aprendizaje de técnicas de laboratorio bioquímicas y moleculares de avanzada junto a la discusión teórica de casos clínicos relacionando procesos patológicos con la significancia de los cambios metabólicos y las alteraciones en el equilibrio fisiológico que se producen en este tipo de enfermedades. Se suma a lo anterior y en base a la responsabilidad social que les compete la posibilidad de participar activamente en la promoción de la salud referida especialmente a los desórdenes congénitos del metabolismo.

V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

1- Conocer las bases genéticas que provocan las enfermedades hereditarias, analizar las alteraciones metabólicas, las enzimas deficientes y metabolitos acumulados.
2- Aprender las destrezas y técnicas de laboratorio necesarios para la determinación de metabolitos, actividades de enzimas y mutaciones que conlleven al diagnóstico bioquímico y molecular de aquéllas enfermedades.
3-Resaltar todas las patologías que integran el panel de enfermedades genéticas detectadas por el Programa Nacional de

Pesquisa Neonatal.
4- Integrar los conocimientos obtenidos en distintos cursos como inmunología, fisiología, química biológica, genética y biología molecular para el correcto diagnóstico de estas enfermedades.

VI - Contenidos

PROGRAMA ANALITICO Y/O DE EXAMEN

GENÉTICA Y CANCER

Tema 1: Errores congénitos del metabolismo. Conceptos. Epidemiología. Patogenia: bases genéticas. Manifestaciones clínicas generales. Diagnóstico individual y poblacional. Prevención. Pesquisa neonatal. Bases del tratamiento. Clasificación de mutaciones y polimorfismos. Técnicas de Biología Molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades hereditarias: fundamentos e interpretación de resultados.

TEMA 2: Bases genéticas del cáncer: mutaciones de ganancia de función, virus cancerígenos, mutaciones con pérdida de función en genes supresores de tumores. Cáncer y mutaciones de los reguladores de la división celular y los puntos de control. Pérdida de los sistemas de reparación del ADN: cáncer hereditario de mama. Perfil metabólico de la célula cancerosa.
Muerte celular: tipos. Apoptosis: vía extrínseca e intrínseca. Necrosis. Ejemplos.

SANGRE

TEMA 3: Hemoglobinopatías: Variantes estructurales y talasemias. Fisiopatología. Mecanismos de hemólisis. Diagnóstico de laboratorio. Mutaciones más frecuentes. Técnicas de diagnóstico molecular. Enzimopatías eritrocitarias: Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Variantes. Anemia hemolítica inducida por fármacos, infección y favismo. Deficiencia de piruvato quinasa: manifestaciones clínicas, hallazgos hematológicos. Isoenzimas.

TEMA 4: Porfirias y Bilirrubinemias congénitas. Biosíntesis de las porfirinas. Porfirias hepáticas y eritropoyéticas, defectos metabólicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico. Bilirrubinemias genéticas, conjugadas y no conjugadas.

TEMA 5: Errores congénitos del metabolismo de las purinas. Hiperuricemia y gota primaria, formación de tofos. Polimorfismos en los genes de los transportadores de ácido úrico. Síndrome de Lesch Nyhan. Características clínicas y metabólicas. Herencia. Diagnóstico.

ALTERACIÓN EN LA SÍNTESIS DE LAS HORMONAS

TEMA 6: Glándula Suprarrenal. Síndrome adrenogenital. Defectos enzimáticos. Consecuencias clínicas y bioquímicas. Diagnóstico.

TEMA 7: Desórdenes de la glándula tiroides: Hipotiroidismo congénito: Dishormonogénesis: Deficiencia del cotransportador Na/I; Defectos en la tiroglobulina; Deficiencia de la tiroperoxidasa; Deficiencia de Pendrina; Defectos en la producción de peróxido de hidrógeno. Disgenesia de la glándula: Deficiencia de TTF1; TTF2 y PAX8; Defectos del receptor de TSH y resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Consecuencias clínicas y bioquímicas. Técnicas de estudio y diagnóstico. Algoritmos.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

TEMA 8: Síndrome de Malabsorción de Hidratos de Carbono. Malabsorción de glucosa, galactosa, sacarosa, lactosa y maltosa. Disacaridasas, ubicación. Defectos enzimáticos. Consecuencias clínicas. Diagnóstico bioquímico y molecular diferencial.

TEMA 9: Galactosemia (Deficiencia de Galactoquinasa, Deficiencia de Galactosa-1P uridiltransferasa, Deficiencia de Galactosa 4'-epimerasa). Manifestaciones clínicas. Metabolismo de la galactosa en la galactosemia. Defectos enzimáticos. Metabolito tóxico. Diagnóstico. Prevención. Detección de portadores. Fructosuria. Metabolismo de la fructosa. Fructosuria esencial. Intolerancia hereditaria a la fructosa. Cuadro clínico. Mecanismo bioquímico. Diagnóstico. Algoritmos.

TEMA 10: Glucogenosis. Clasificación. Tipo I o Enfermedad de von Gierke, deficiencia de glucosa 6-fosfatasa; Tipo II o Enfermedad de Pompe, deficiencia de alfa-glucosidasa lisosomal; Tipo III, deficiencia de la enzima desramificante; Tipo IV, deficiencia de la enzima ramificante; Tipo V o Enfermedad de McArdle, deficiencia de la fosforilasa muscular; Tipo VI, deficiencia de la fosforilasa hepática; Tipo VII, deficiencia de fosfofructoquinasa muscular; Tipo IX, deficiencia de fosforilasa quinasa. Alteraciones bioquímicas. Cuadro clínico. Diagnóstico. Detección de portadores.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

TEMA 11: Hiperfenilalaninemias. Fenilcetonuria clásica. Diagnóstico. Hiperfenilalaninemia materna.Algoritmos diagnósticos. Tirosinemias. Tirosinemia hereditaria del recién nacido. Albinismo. Clasificación. Diagnóstico bioquímico y molecular.

TEMA 12: Alcaptonuria. Acidemias orgánicas de cadena ramificada. Alteración metabólica. Defectos enzimáticos. Cuadro clínico. Diagnóstico. Cistinuria. Alteración de los sistemas de transporte a través de membrana. Enfermedad de Hartnup. Síndrome renal de Fanconi.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Tema 13: Las dislipemias primarias (o genéticas): características generales. Alteraciones en Vía exógena, endógena y reversa. Clasificación de las dislipemias: según la etiopatogenia y fenotipo. Alteraciones genéticas vía exógena: hiperlipoproteinemia tipo I y V. Déficit en LPL (Hiperlipoproteinemia tipo I familiar); Déficit en apoproteína C-II (Hiperlipoproteinemia tipo Ib) y déficit de GPIHBP1. Manifestaciones clínicas del síndrome quilomicronemia. Características bioquímicas. Hiperlipoproteinemia III (Disbetalipoproteinemia): Rol de Apo E en el metabolismo de lipoproteínas normal y patológico.

TEMA 14: Alteraciones en el metabolismo de las LDL y VLDL. Desórdenes en la biogénesis y secreción de lipoproteínas que contienen Apolipoproteínas B: Abetalipoproteinemia. Hipercolesterolemia Familiar. Características clínicas. Aspectos genéticos y moleculares. Receptor de LDL. Tipos de mutaciones del receptor de LDL. Diagnóstico bioquímico y molecular. Tratamiento. Aterogénesis. Mecanismo de formación de la placa ateromatosa.

TEMA 15: Desórdenes familiares del metabolismo de las HDL: Deficiencia de lecitina: colesterol aciltransferasa

familiar y enfermedad de ojos de pez. Enfermedad de Tangier. Deficiencia de CETP y Apo AI. Lipoproteínas anómalas. Características clínicas y bioquímicas.

ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA DEL TEJIDO MUSCULAR

TEMA 16: Distrofias musculares. Clasificación. Distrofias musculares sarcolémicas: Enfermedad de Duchenne/Becker; Sarcoglicanopatías; Distrofias musculares de cintura. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Genética. Cuadro clínico. Tratamiento. Mecanismo bioquímico y molecular de la patogénesis.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA

TEMA 17: Fibrosis Quística. Tipos de mutaciones en el gen CFTR. Alteraciones en el sistema respiratorio, páncreas y glándulas sudoríparas. Diagnóstico bioquímico y molecular. Nuevos tratamientos. Manejo de algoritmos diagnósticos.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE DEGRADACIÓN LISOSOMAL

Tema 18: Mucopolisacaridosis: Clasificación. Deficiencia de alfa-L-Iduronidasa (Enfermedades de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie); Deficiencia de Iduronato sulfatasa (Enfermedad de Hunter); Deficiencia de Heparan N-sulfatasa (Sanfilippo A); Deficiencia de alfa-N-Acertilglucosaminidasa (Sanfilippo B); Deficiencia de Acetil-CoA alfa-glucosaminida acetiltransferasa (Sanfilippo C); Deficiencia de N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa (Sanfilippo D); Deficiencia de Galactosa 6-sulfatasa (Morquio A); Deficiencia de beta-Galactosidasa (Morquio B). Cuadro clínico. Nuevos tratamientos.

TEMA 19: Esfingolipidosis. Deficiencia de ceramidasa. Enfermedad de Niemann-Pick tipo A y B; Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Krabbe. Deficiencia de Arilsulfatasa A (Leucodistrofia metacromática); Deficiencia de alfa-Galactosidasa A (Enfermedad de Fabry); Deficiencia de beta-Galactosidasa (GM1-gangliosidosis); GM2-gangliosidosis: Enfermedad de Tay-Sachs, Enfermedad de Sandhoff, Deficiencia de factor activador). Alteraciones en el tráfico de lípidos (Niemann-Pick tipo C, Enfermedad de Wolman. Diagnóstico. Enzimoterapia. Diagnóstico prenatal.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS VITAMINAS

TEMA 20:Desordenes del metabolismo de biotina
Requerimientos de biotina: captación y catabolismo. Deficiencia de biotina. Biotinilación de apocarboxilasas. Biotinidasa. Gen. Formas, origen y sitios de acción de biotinidasa. Deficiencia de biotinidasa: diagnóstico y tratamiento. Programa nacional de enfermedades congénitas. Algoritmos.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

TRABAJOS PRACTICOS DE AULA: PROBLEMAS DE CASOS CLÍNICOS:

-Práctico Nº1: Hemoglobinopatías Estructurales. Enzimopatías Eritrocitarias. Hiperbilirrubinemias congénitas.
-Práctico Nº2: Hipotiroidismo Congénito. Galactosemia y Fructosuria

- Práctico Nº3: Dislipoproteinemias Hereditarias: Alteraciones del metabolismo de los QM y remanentes. Alteraciones del metabolismo LDL. Alteraciones del metabolismo HDL.

TRABAJOS PRÁCTICOS DE LABORATORIO:
Práctico Nº 1: PROBLEMAS DE TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADAS AL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS.
Práctico Nº2: PCR I. PROBLEMAS PRÁCTICOS EN LA ESTANDARIZACIÓN DE UNA REACCIÓN DE PCR.
Práctico Nº3: PCRII: AMPLIFICACIÓN DE UN FRAGMENTO DEL GEN DE CFTR. DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA POR MAS-PCR.
Práctico Nº 4: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE BETA-TALASEMIA. ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINA.
Práctico Nº 5: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE PORFIRIAS.
Práctico Nº 6: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE AMINOACIDURIAS.
Práctico Nº 7: PESQUISA NEONATAL: DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA Y GALACTOSEMIA.

VIII - Regimen de Aprobación

ESTA ASIGNATURA SE APRUEBA A TRAVÉS DE LA REGULARIZACIÓN CON APROBACIÓN DE LOS TRABAJOS PRÁCTICOS DE AULA Y DE LABORATORIO, SEMINARIOS Y PARCIALES Y CON EL EXAMEN FINAL

IX - Bibliografía Básica

[1] Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly and David Valle: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)http://ommbid.mhmedical.com/. Con actualizaciones permanentes online de los distintos capítulos.
[2] Lehninger Principles of Biochemistry 7th Edition, EDICIONES OMEGA, S.A.; 1st Edición (2018)Publisher: W.H. Freeman; ISBN-13: 978-8428216678.
[3] Stryer Lubert, Berg Jeremy M., Tymoczko John L. Biochemistry: A Short Course.Fourth Edición(2018).ISBN-13: 978-1319114633 Editorial: W. H. Freeman.
[4] Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. By Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. 2012. ISBN 978-1-4160-6164-9.
[5] Molecular Diagnostics. 3rd Edition Editors: George P. Patrinos Wilhelm Ansorge Phillip B. Danielson. Hardcover ISBN: 9780128029718. Academic Press (2016)
[6] Molecular Diagnostics: Techniques and Applications for the Clinical Laboratory.2010. Edited by Wayne W. Grody, Robert M. Nakamura, Frederick L. Kiechle, Charles. ISBN 978-1-12-369428-7
[7] Thompson, James Scott y Thompson, Margaret W. Genética en Medicina, 7ma Edición. Año 2008
[8] Molecular Diagnostics: Current Technology and Applications (Horizon Bioscience)by Juluri R. Roa, Colin C. Fleming, John E. Moore. 2006. ISBN-13: 978-1904933199
[9] Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments Publisher: Wiley; 7 edition (2013) ISBN-13: 978-1118206737
[10] Williams Textbook of Endocrinology. 12 edition. Publisher: Saunders (2011) ISBN-13: 978-1437703245
[11] Harrison's Endocrinology, McGraw-Hill Professional; 3 edition (2013). ISBN-13: 978-0071814867
[12] Williams Hematology, Eighth Edition Publisher: McGraw-Hill Professional; 8 edition (2010) ISBN-13: 978-0071621519. CD ISBN 978-0-07-162145-8.
[13] BRS Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics, Fifth Edition, By Todd A. Swanson M.D. Ph. D, Sandra I. Kim MD PhD, Marc J. Glucksman PhD. 2009. ISBN-13: 978-0781798754
[14] Wilson J & Hunt T. Molecular Biology of the Cell. The problem book. Fifth Edition. 2007.Garland Publishing. ISBN-10: 0815341105
[15] Sambrook J, Fritsch EF and Maniatis T: Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tomo 1, 2 y 3. 1989 Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2nd edition. Language: English. ISBN-10: 0879693096

X - Bibliografia Complementaria

[1] Trabajos originales obtenidos de revistas especializadas: Human Molecular Genetics, ISSN 1460-2083; European Journal of Human Genetics, ISSN: 1018-4813; Journal of Inherited Metabolic Disease, ISNN1573-2665; Nature Genetics, ISSN: 1061-4036; Orphanet Journal of Rare Diseases, ISSN: 1750-1172; PLoS Genetics, ISSN 1553-7390; The Lancet; Haematologica (The Hematology Journal), ISSN 1592-8721; Blood (American Society of Hematology), ISSN: 1528-0020;

Hemoglobin, ISSN: 0363-0269; New England Journal of Medicine (NEJM, ISSN 0028-4793; Clinical Chemistry (American Association for Clinical Chemistry), ISSN 0009-9147; Nucleic Acids Research, ISSN 1362-4962;etc.
[2] Buscadores en Internet: OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/;
[3] Human Gene Mutation Database: HGMD: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
[4] PubMed (U.S. National Library of Medicine): http://www.ncbi.nlm.nih.gov
[5] Todas las revistas recomendadas en el blog del curso: http//qbpatologica.wordpress.com

XI - Resumen de Objetivos

1- Conocer los trastornos genéticos que provocan alteraciones metabólicas y dan lugar a las enfermedades hereditarias.
2- Desarrollar los conocimientos necesarios para desempeñarse en un laboratorio para llevar a cabo el diagnóstico bioquímico y molecular de aquéllas enfermedades.
3- Enfatizar la enfermedades detectadas por pesquisa neonatal.

XII - Resumen del Programa

PROGRAMA SINTÉTICO:
1- Herencia. Enfermedades genéticas. Mutaciones y Polimorfismos. Técnicas de Biología Molecular usadas para su detección.
2- Biología Molecular del Cáncer. Apoptosis. Genes supresores.
3- Hemoglobinopatías estructurales. Talasemias. Enzimopatías eritrocitarias.
4- Alteración en el metabolismo de las Porfirinas: Porfirias. Hiperbilirrubinemias Congénitas.
5- Alteración en el metabolismo de las Purinas: Gota, Lesch Nyhan.
6- Alteración en la síntesis de Hormonas: Síndrome Adrenogenital.
7- Alteración en la síntesis de Hormonas: Hipotiroidismo congénito. Diagnóstico.
8- Alteración en el metabolismo de Hidratos de Carbono: Deficiencia de beta- galactosidasa.
9- Galactosemia. Fructosuria.
10- Glucogenosis.
11- Alteración en el metabolismo de Aminoácidos: Aminoacidurias: Fenilcetonurias, Tirosinemias, Albinismo.
12-Alcaptonuria, Cistinuria, Hartnup, Fanconi.
13- Alteración en el metabolismo de las Lipoproteínas: Generalidades. Síndrome de Hiperquilomicronemia. Disbetalipoproteinemia.
14- Alteraciones en el metabolismo de LDL y VLDL. Hipercolesterolemia familiar. Abeta Abetalipoproteinemia. Aterogénesis. Etapas en la formación placa ateromatosa
15- Alteraciones en el metabolismo de HDL. Deficiencia LCAT. Enfermedad de Tangier.
16- Distrofias Musculares.
17- Fibrosis Quística.
18- Mucopolisacaridosis
19- Esfingolipidosis.
20- Desordenes del metabolismo de biotina. .

Bolillas:
1- Temas 1 y 20
2- Temas 2 y 19
3- Temas 3 y 18
4- Temas 4 y 17
5- Temas 5 y 16
6- Temas 6 y 15
7- Temas 7 y 14
8- Temas 8 y 13
9- Temas 9 y 12
10- Temas 10 y 11

XIII - Imprevistos

En acuerdo con la Resolución CS Nº68-20, el curso se dictará en una modalidad no presencial. Las teorías se dictarán en

forma virtual en tiempo real usando la plataforma de google-meet. Se publicaran las clases y toda la bibliografía recomendada en el blog del curso. Las actividades sobre temas específicos que no se tratan en el plan de TPs se realizarán usando la plataforma Moodle del Aula virtual de la UNSL.
En referencia a los Trabajos Prácticos de Laboratorio y en consideración de la situación ocasionada por la pandemia de COVID-19, se dictarán los mismos con modalidad virtual para que los estudiantes puedan alcanzar la condición de regulares y avanzar en sus estudios. Sin embargo, y tomando en cuenta la importancia de las actividades prácticas presenciales para el logro de aprendizajes y el futuro desempeño profesional, para acceder a la aprobación mediante examen final, los estudiantes que han cursado la materia en el año 2020 deberán previamente realizar 3 trabajos prácticos de laboratorio (Nº4,5 y 6) de manera presencial. La fecha de realización se coordinará con el equipo docente una vez que se restablezca la presencialidad. Aquellos estudiantes que no puedan realizarlos en el momento acordado, deberán hacerlo adhiriéndose a otra cohorte, en el momento de dictado de la materia (2021;2022). Cabe aclarar que la vigencia de regularidad en la materia se contará a partir del momento en que los estudiantes regularizan la misma.

XIV - Otros